

► Le facteur de transcription CTIP2 (*chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor-interacting protein 2*, ou BCL11b [*B-cell lymphoma/leukemia 11b*]) est une protéine aux rôles nombreux et dont l'importance dans la physiologie des cellules est maintenant bien étayée. Les mécanismes d'action de cette protéine commencent à être compris et font appel à des régulations épigénétiques de l'expression des gènes, ainsi qu'au contrôle de l'activité du facteur d'élongation P-TEFb (*positive transcription elongation factor b*). Grâce aux dérégulations de l'expression de CTIP2, nous comprenons mieux son association à de nombreuses pathologies, telles que le cancer et l'hypertrophie cardiaque. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans ces processus physiopathologiques devraient permettre le développement de nouvelles voies thérapeutiques visant à corriger les effets délétères des dérégulations de CTIP2. Par ailleurs, CTIP2 et les protéines qui lui sont associées constituent aussi des cibles potentielles dans le cadre des stratégies de purge/réduction des réservoirs latents pour le VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine-1). ◀

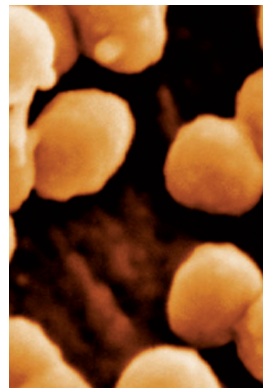
CTIP2 et importance en physiologie cellulaire

La protéine CTIP2 [*chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor-interacting protein 2*], isolée en 2000 et alors connue sous l'appellation BCL11b [*B-cell lymphoma/leukemia 11b*], car initialement associée à des hémopathies malignes (lymphomes T), est un facteur de transcription appartenant à la famille des protéines à doigts de zinc (Cys2-His2) (*Figure 1*) [1]. Le gène codant pour CTIP2 est localisé sur les chromosomes 14 chez l'homme et 12 chez la souris [2]. Chez cette dernière, le gène est constitué de quatre exons, et au moins deux isoformes de 884 et 812 acides aminés, issues

CTIP2, une protéine multifonctionnelle

Implication en physiopathologie cellulaire et en thérapeutique

Valentin Le Douce^{1,3}, Thomas Cherrier², Raphaël Riclet¹, Olivier Rohr^{1,3,4}, Christian Schwartz^{1,3}



¹ Institut de parasitologie et de pathologie tropicale, EA7292, université de Strasbourg, Strasbourg, France ;

² Laboratory of protein interactions and signaling, université de Liège, Liège, Belgique ;

³ IUT de Schiltigheim, 1 allée d'Athènes, Schiltigheim, France ;

⁴ Institut universitaire de France, 103, boulevard Saint-Michel, 75005 Paris, France.

schwartz.christian@unistra.fr

d'un épissage alternatif, ont été décrites. L'exon 4, de grande taille et commun aux deux isoformes, contient les six domaines en doigt de zinc responsables de la fixation sur l'ADN. Outre ces domaines de fixation à l'ADN, CTIP2 possède de nombreux domaines impliqués dans des interactions protéine-protéine (*Figure 1*) [2]. L'expression de cette protéine, initialement décrite dans les cellules de la lignée lymphoïde, a depuis été observée dans d'autres tissus, dont le cerveau. L'accumulation des données issues des programmes de séquençage des principaux modèles animaux utilisés en biologie a permis l'identification d'un gène codant pour CTIP2 chez le nématode (*Caenorhabditis elegans*), le poisson zèbre (*Danio rerio*) et la drosophile (*Drosophila melanogaster*). La présence d'un tel gène, dans des clades phylogénétiquement aussi éloignés que les mammifères, les nématodes ou encore les arthropodes (incluant les insectes), signifie que la protéine qu'il code doit avoir un rôle crucial au cours de leur développement et/ou dans la physiologie des organismes chez lesquels il est exprimé au stade adulte.

Ainsi, les souris *Bcl11b*^{-/-} meurent dès la naissance [3]. Le gène codant pour CTIP2 apparaît essentiel pour le développement des lymphocytes T, mais aussi pour le maintien de leur identité cellulaire [4]. En effet, la différenciation des cellules souches hématopoïétiques en lymphocytes T est indispensable pour la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative [5]. Des études récentes, publiées en 2010 par trois groupes indépendants, ont montré que cette différenciation était orchestrée par CTIP2. La spécification de cellules souches hématopoïétiques en lymphocytes T est un processus complexe, se déroulant en de multiples étapes dont les dernières se produisent dans le thymus. Lors de leur

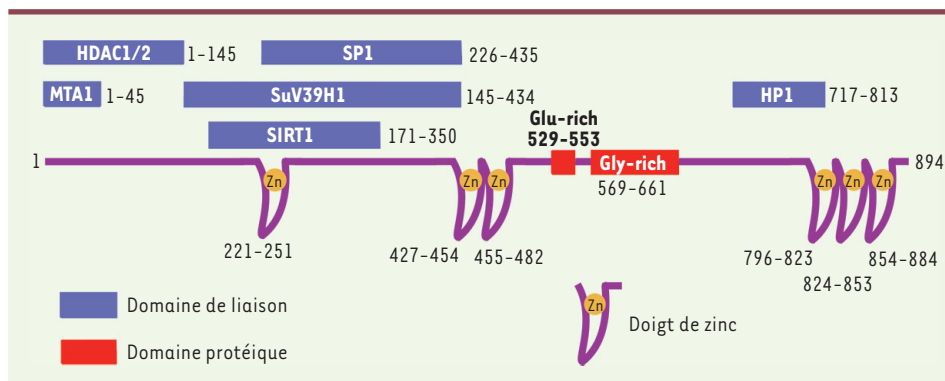


Figure 1. Structure de la protéine CTIP2. Les principaux domaines protéiques de CTIP2 sont représentés schématiquement avec notamment les structures en doigt de zinc qui permettent les interactions ADN-protéines, les domaines protéiques riches en glutamate et en glycine (rouge) et les principaux domaines impliqués dans les interactions protéine-protéine (bleu). L'extrémité amino-

terminale (1-45) est impliquée dans le recrutement du complexe répresseur NuRD *via* son interaction avec la protéine MTA1 (*metastasis-associated protein 1*) dans les lymphocytes T, alors que le recrutement dans les cellules microgliales du complexe répresseur comprenant les HDAC et SuV39H1 se fait, respectivement, avec les régions 1-145 et 145-434. Les protéines de l'hétérochromatine (HP1) interagissent avec la région carboxy-terminale. SIRT1 : sirtuin 1.

entrée dans le thymus, les progéniteurs hématopoïétiques provenant de la moelle osseuse reçoivent un signal (liaison du récepteur Notch à son ligand) déclenchant le programme de différenciation T ; mais ces progéniteurs ont gardé la possibilité de s'orienter vers d'autres lignées, notamment NK (*natural killer*) et myéloïdes. Au cours de la différenciation intrathymique, le potentiel de ces progéniteurs va se restreindre au seul programme lymphocytaire T. Bcl11b est un des acteurs majeurs de cette restriction ; son expression augmente rapidement et il intervient en réprimant l'expression des gènes qui contrôlent l'engagement dans les autres lignées, NK et myéloïdes [6-8]. À l'inverse, la délétion de Bcl11b dans les progéniteurs intrathymiques « reprogramme » ces thymocytes en cellules NK. Cette approche d'inactivation de CTIP2 dans les lymphocytes pourrait peut-être être envisagée dans une perspective de thérapie anticancéreuse. La protéine CTIP2 est également requise pour le développement du cerveau, des dents et de la peau [2]. Elle y régule notamment le

métabolisme des lipides *via* la régulation de la voie de biosynthèse des sphingolipides [9]. Enfin, certaines données obtenues dans les lignées cellulaires de lymphocytes T (Jurkat) et dans les cellules microgliales (les macrophages résidents du système nerveux central) suggèrent fortement que CTIP2 a des propriétés anti-apoptotiques [10, 11]. Par ailleurs, des analyses transcriptomiques ont montré que CTIP2 était impliquée dans la régulation de nombreux groupes de gènes dédiés à de grandes fonctions biologiques [12, 13]. Bien que l'importance de CTIP2 dans ces divers aspects de la physiologie cellulaire soit maintenant bien étayée par les données de la littérature (Tableau 1), ce n'est qu'assez récemment que ses mécanismes d'action ont commencé à être compris. Ainsi, il apparaît que CTIP2 est un facteur de transcription qui module l'expression des gènes, d'une

Dates	Résultats
2000	Découverte et caractérisation de CTIP2 comme facteur répresseur de la transcription [1].
2003	Implication dans la différenciation et la survie des lymphocytes T [3].
2006	CTIP2 favorise la formation d'hétérochromatine en recrutant le complexe répresseur NuRD dans les lymphocytes T [13].
2006	CTIP2 favorise la formation d'euchromatine en recrutant le complexe activateur P300 dans les lymphocytes T activés [19].
2007	Activité anti-apoptotique dans les lymphocytes T [11].
2007	CTIP2 favorise la formation d'hétérochromatine en recrutant le complexe répresseur HDAC/SuV39H1 dans les cellules microgliales. Établissement de la latence du VIH-1 [17].
2008	CTIP2 est exprimée dans le cerveau et participe à son développement [12].
2010	Différenciation des cellules souches hématopoïétiques en lymphocytes T dans le thymus orchestrée par CTIP2 [6-8]. Reprogrammation des lymphocytes T en cellules NK en l'absence de CTIP2 [8].
2013	CTIP2 est un inhibiteur du complexe positif d'élongation P-TEFb [22].

Tableau 1. Étapes importantes dans la recherche sur CTIP2.

part, en induisant des remaniements de la structure chromatinienne et, d'autre part, en réprimant l'activité du complexe d'élongation P-TEFb.

CTIP2 et régulation épigénétique

La protéine CTIP2 peut être recrutée sur le promoteur du gène régulé, soit directement, en se fixant sur des régions riches en G/C (*via* les domaines en doigt de zinc), soit indirectement, *via* des interactions protéine-protéine, comme avec le facteur de transcription SP1 (voir *Glossaire*) [1, 14]. Une fois amarrée sur le promoteur qu'elle régule, la protéine CTIP2 va alors servir de plate-forme d'ancrage pour des complexes protéiques dont la nature varie selon le type cellulaire.

Ainsi, les complexes répresseurs qui favorisent la compaction de la chromatine en hétérochromatine, réduisant ou empêchant l'accessibilité au promoteur de l'ARN polymérase II et des facteurs généraux de la transcription, sont différents dans les lymphocytes T CD4⁺ et dans les cellules microgliales. Alors que la formation de l'hétérochromatine dans les lymphocytes T CD4⁺ résulte du recrutement par CTIP2 d'un complexe corépresseur NuRD [15], dans les cellules microgliales, elle découle d'une synergie d'action entre la protéine CTIP2 et la protéine déméthylase LSD1 [16] (*Figure 2*). Ces deux protéines interagissent et sont ancrées sur les sites SP1 localisés dans la région proximale du promoteur où elles servent de plate-forme d'ancrage pour de nombreuses protéines ayant la capacité d'induire des modifications post-traductionnelles des histones, à l'origine de la structuration de la chromatine. Ainsi, LSD1 recrute un complexe corépresseur hCOMPASS, alors que CTIP2 recrute un complexe multi-enzymatique contenant HDAC1, HDAC2 et SuV39H1 [17, 18]. De manière intéressante, le processus de compaction de la chromatine dans les cellules microgliales a été observé à la fois pour des gènes cellulaires (par exemple le gène codant pour la protéine p21^{WAF1/CIP1} à l'origine d'un arrêt du cycle cellulaire) et pour le génome du VIH-1 lorsque celui-ci est intégré dans le génome de sa cellule hôte (*Figure 2*) [10]. Les protéines associées à LSD1 et CTIP2 constituent ainsi des cibles potentielles dans le cadre d'une stratégie épigénétique de réduction des réservoirs viraux *via* la réactivation du virus.

L'environnement cellulaire apparaît aussi essentiel à la régulation de l'expression des gènes associée à CTIP2 ; il peut être soit activateur soit répresseur de leur expression. Par exemple, une répression de l'expression des gènes dans des lymphocytes T CD4⁺ au repos (c'est-à-dire non stimulés) a été décrite, et une activation dans ces mêmes lymphocytes T CD4⁺, *via* l'activation des récepteurs membranaires TCR (récepteur des cellules T)/CD28. Dans ce nouvel environnement cellulaire, la protéine CTIP2 se fixe directement sur l'ADN du promoteur du gène codant pour l'IL2 et recrute l'acétyltransférase P300 qui, en acétylant notamment la lysine 9 de l'histone H3, induit une restructuration de la chromatine en euchromatine (forme lâche de la chromatine) et favorise la transcription de ce gène [19]. Cette diversité des interactions de CTIP2 avec des complexes activateurs ou répresseurs en fonction du contexte cellulaire s'expliquerait par des variations des modifications post-traductionnelles, en partie sous l'influence de facteurs de l'environnement et des cascades de signalisation mises en

GLOSSAIRE

BCL11b : *B-cell lymphoma/leukemia 11b*

CDK9 : *cyclin-dependent kinase 9*

COUP-TF : *chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor*

CTIP2 : *chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor-interacting protein 2*

hCOMPASS : *human complex proteins associated with set1*

HDAC : *histone deacetylase*

HEXIM1 : *hexamethylene bis-acetamide inducible 1*

HIVE : *HIV encephalitis*

HP1 : *heterochromatic protein 1*

IL2 : *interleukine 2*

LSD1 : *lysine-specific demethylase 1*

MAPK : *mitogen-activated protein kinase*

MLL : *mixed-lineage leukemia*

NF-κB : *nuclear factor kappa B*

NuRD : *nucleosome remodeling and deacetylation*

PI3K/AKT : *phosphoinositide 3-kinase/alpha serine threonine-protein kinase*

P-TEFb : *positive transcription elongation factor b*

p21/WAF1/CIP1 : *cyclin-dependent kinase inhibitor 1*

SP1 : *specificity protein 1*

SuV39H1 : *suppressor of variegation 3-9 homolog family*

TCR : *récepteurs des cellules T*

VIH-1 : *virus de l'immunodéficience humaine*

jeu. Une telle régulation fine et dynamique a été récemment mise en évidence dans des thymocytes activés *via* les TCR, ce qui fait intervenir la voie des MAP kinases (MAPK) [20], aboutissant à la déphosphorylation et à la sumoylation de CTIP2. Cette combinaison de modifications post-traductionnelles constitue une signature qui est associée au recrutement du complexe activateur P300, à l'origine de l'activation de la transcription des gènes. À l'état basal, la protéine CTIP2, qui ne présente pas cette combinaison de modifications post-traductionnelles, est associée au complexe répresseur NuRD.

CTIP2, un nouvel inhibiteur du facteur d'élongation P-TEFb

Le facteur positif d'élongation de la transcription P-TEFb, un dimère composé d'une sous-unité régulatrice (cycline T1 ou T2) et d'une sous-unité catalytique (CDK9), est impliqué dans la régulation de très nombreux gènes. Des perturbations de la transcription de ces gènes ont été observées suite à une dérégulation de P-TEFb, et ont été associées à de nombreuses pathologies humaines [21]. L'idée selon laquelle CTIP2 pouvait influencer l'activité du facteur d'élongation de la transcription P-TEFb découle

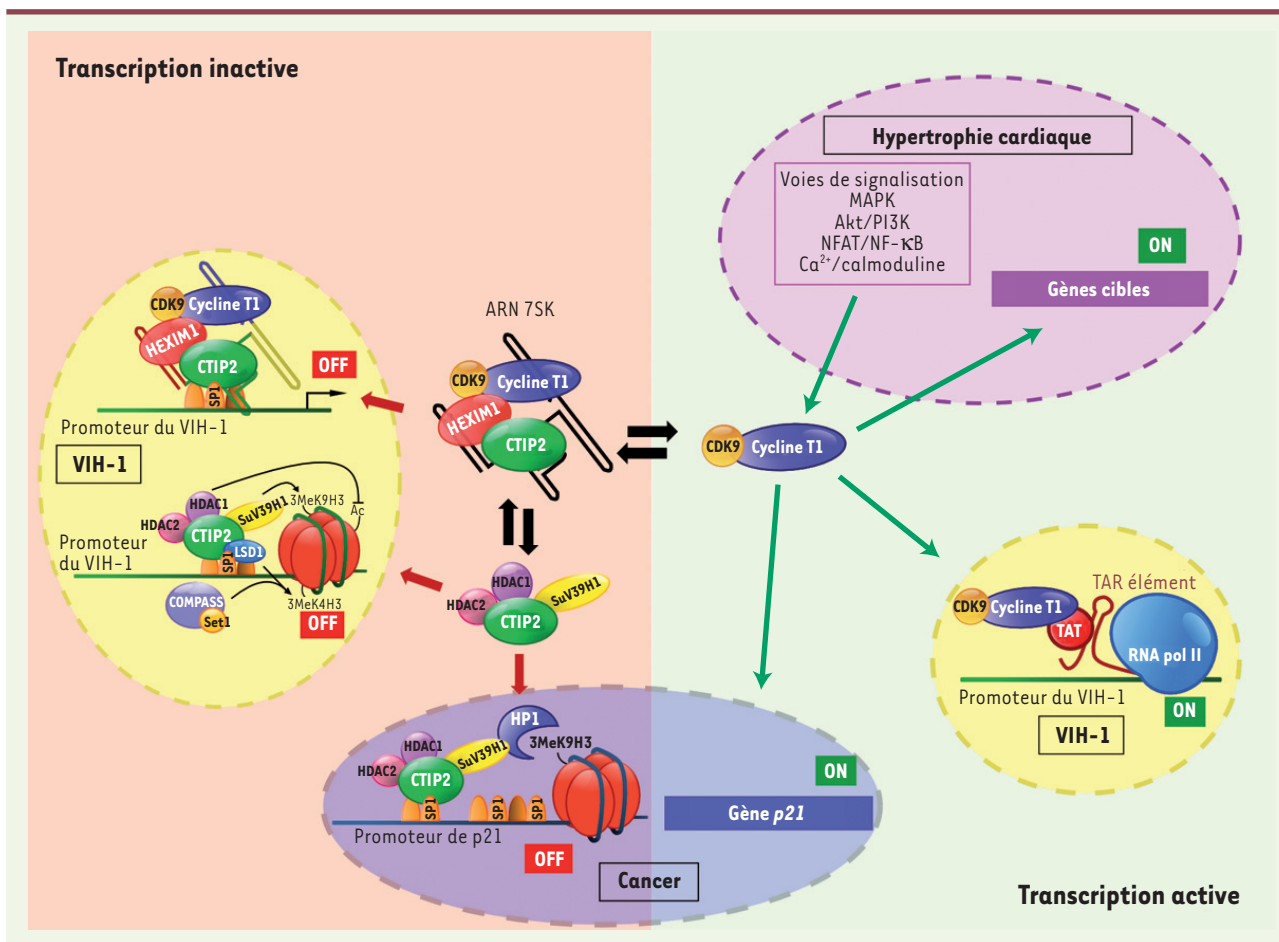


Figure 2. CTIP2 et la régulation de la transcription des gènes. Au moins deux mécanismes différents mis en jeu dans la régulation de la transcription des gènes par CTIP2 ont été décrits. (1) CTIP2 est capable d'inhiber P-TEFb et de le séquestrer dans le complexe inactif HEXIM1/ARN 7SK. CTIP2 est donc intrinsèquement capable de contrecarrer l'effet activateur de P-TEFb sur la transcription de gènes impliqués dans le cancer, comme le gène codant pour la protéine p21, de déréguler les voies métaboliques dans lesquelles P-TEFb a un rôle clé, notamment dans la signalisation de l'hypertrophie cardiaque, ou même de limiter la transcription virale dans le cadre d'une infection productive par le VIH-1. (2) CTIP2 participe aussi à la formation d'une chromatine compacte, transcriptionnellement inactive (hétérochromatine). Il a en effet été précédemment démontré que CTIP2 était capable de recruter un complexe multi-enzymatique capable de modifier l'environnement chromatinien. Ainsi, en recrutant des activités déacétylases par l'intermédiaire de HDAC1 et HDAC2, et méthyltransférases grâce à SuV39H1, CTIP2 permet l'établissement de marques épigénétiques associées à la formation d'hétérochromatine au niveau du promoteur du gène codant pour la protéine p21 et du promoteur du VIH-1.

de la comparaison des profils d'expression des gènes cibles de ces deux facteurs. Ainsi, une analyse globale de l'expression des gènes en présence d'une surexpression de CTIP2 ou d'une inhibition de P-TEFb (via l'expression d'un mutant dominant-négatif qui éteint fortement l'expression des gènes normalement activés par P-TEFb), montre qu'environ 25 % des gènes régulés par CTIP2 le sont aussi par P-TEFb [22]. L'hypothèse selon laquelle CTIP2 inhiberait l'activité du facteur d'élongation P-TEFb est renforcée par la découverte que la très grande majorité de leurs gènes cibles sont coréglés. Afin de valider cette hypothèse, nous avons mesuré *in vitro* l'activité kinase de la partie catalytique CDK9 du complexe P-TEFb et montré que cette dernière était fortement réprimée en présence de CTIP2. Nous avons notamment démontré que l'expression du gène codant pour la chaîne lourde de la β -myosine des sarcomères cardiaques était réprimée par CTIP2, mais aussi lorsque l'activité kinase

de CDK9 est inhibée. Nous avons de plus montré que CTIP2 était associée au complexe P-TEFb inactif, qui comprend notamment l'ARN 7SK et la protéine HEXIM1, et qu'il réprimait la transcription de P-TEFb en étant ancré sur le promoteur de ce gène [22].

C'est aussi via ce mécanisme d'action que CTIP2 prévient l'expression des gènes du VIH-1, intégrés de manière latente dans le génome des cellules qui constituent les réservoirs de ces virus (Figure 2). Ainsi, CTIP2 intervient non seulement dans l'établissement de la latence virale via une restructuration de la chromatine, mais aussi dans le maintien de la latence virale en prévenant la réactivation des gènes viraux via l'inhibition de l'activité du complexe P-TEFb.

CTIP2 : implication dans le Sida, le cancer et l'hypertrophie cardiaque

Une meilleure compréhension des mécanismes d'action de la protéine CTIP2 explique son implication dans de nombreuses pathologies humaines.

- CTIP2 a été associée à l'établissement et la persistance de la latence du VIH-1 dans deux des principaux réservoirs cellulaires du virus : les lymphocytes T CD4⁺ et les cellules microgliales [18, 23]. La persistance d'une infection virale latente a notamment été reliée à une augmentation de l'expression de CTIP2 dans le cerveau [24]. Il a par ailleurs été montré que cette augmentation de CTIP2 était associée à une augmentation des protéines HDAC, SuV39H1 et HP1 α (facteurs à l'origine de la formation de l'hétérochromatine) dans des cerveaux de patients infectés mais asymptomatiques (mais *HIV controllers*), ce qui n'était pas le cas dans le cerveau de patients symptomatiques chez lesquels la production virale était associée à une encéphalite. L'existence de tels réservoirs latents constitue toujours un des obstacles majeurs à l'éradication du VIH-1 chez les patients infectés [25].

- Dans la mesure où CTIP2 est un inhibiteur du complexe P-TEFb qui a été associé à de nombreuses pathologies humaines [21], il n'est guère surprenant qu'elle soit aussi associée à ces pathologies. Ainsi, une diminution de l'expression de CTIP2 dans les lymphocytes T, et plus spécifiquement dans la sous-classe des lymphocytes T régulateurs (Treg), est détectée dans des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin du type rectocolite ulcéro-hémorragique et maladie de Crohn [26]. D'autres travaux ont montré l'importance de la protéine CTIP2 dans l'apparition de processus inflammatoires, notamment cutanés, qui impliquent la voie de signalisation NF- κ B [27, 28]. Nos travaux sont en accord avec ces observations : nous avons montré, par une approche de transcriptomique, que CTIP2 avait un impact sur l'expression des gènes codant pour les protéines impliquées dans la voie de signalisation cellulaire menant à NF- κ B [22].

- CTIP2 a également été incriminée dans la genèse de certains processus néoplasiques, tels que le sarcome d'Ewing et des hémopathies malignes [29, 30]. Entre 10 et 16 % des leucémies aiguës lymphoïdes chez l'homme ont été associées à des mutations ou à des délétions du gène codant pour CTIP2 [31]. Nous avons notamment montré l'importance de CTIP2 dans la régulation de l'expression du gène *p21^{WAF1/CIP1}*, dont la dérégulation est clairement corrélée à l'apparition de cancers [31]. De manière intéressante, CTIP2 intervient à la fois en induisant la formation d'hétérochromatine au niveau du promoteur de *p21* (Figure 2), et en prévenant sa réactivation via l'inhibition de l'activité de P-TEFb [10, 22].

- Finalement, CTIP2 a aussi été associée à l'apparition de pathologies cardiaques. Une méta-analyse génomique a montré une étroite association entre la rigidité artérielle, qui constitue un facteur prédictif de la survenue et de la mortalité par accident vasculaire ischémique [32], et l'existence de certains variants génétiques de CTIP2 [33]. Son action s'exercerait via son interaction avec COUP-TF, qui a un rôle critique dans le développement du cœur et des gros vaisseaux [34]. Dans la mesure où l'hypertrophie cardiaque est une pathologie liée à une activation de P-TEFb, il n'est pas surprenant que l'expression de CTIP2 soit réprimée [21]. En effet, une

comparaison des profils d'expression génique réalisés chez la souris présentant une hypertrophie cardiaque et ceux obtenus après surexpression de la CDK9, a montré que 50 % des gènes régulés dans l'hypertrophie cardiaque étaient régulés par P-TEFb, et la moitié de ces gènes étaient coréglés par la protéine CTIP2 [20]. Par ailleurs, les profils d'expression obtenus en dérégulant CTIP2 suggèrent fortement que les voies de signalisation cellulaire impliquées dans le développement de l'hypertrophie cardiaque, dont les voies MAPK, Ca²⁺/calmoduline, NF- κ B et PI3K/AKT, sont contrôlées par cette protéine (Figure 2). Il s'avère donc que l'expression de CTIP2 est importante dans la prévention de l'hypertrophie cardiaque qui constitue, par ailleurs, un excellent modèle physiopathologique pour l'étude du système de régulation de CTIP2 [35], comme cela a déjà été décrit pour P-TEFb [21].

Implications thérapeutiques

Il est maintenant évident que de nombreuses pathologies sont liées à une dérégulation de CTIP2, qui constitue, avec ses protéines associées, des cibles potentielles pour un futur développement de nouvelles voies thérapeutiques. La possibilité de reprogrammer les lymphocytes T en cellules naturelles tueuses (NK), en réprimant l'expression de CTIP2, a déjà été évoquée et constitue une voie de recherche intéressante [8]. De même, l'inhibition de l'expression de CTIP2 par interférence ARN a été proposée dans le traitement des leucémies aiguës (T-ALL, *T-lineage acute lymphoblastic leukemia*). En effet, en l'absence d'expression de CTIP2, les cellules malignes, *a contrario* des cellules saines, meurent par apoptose [11, 36]. Il est important toutefois de souligner les risques de cardiotoxicité d'une telle stratégie [35]. Il faudra être d'autant plus prudent que CTIP2 préviendrait l'hypertrophie cardiaque et que de nombreuses drogues ciblant les mêmes voies de signalisation cellulaire que celles contrôlées par CTIP2 (Figure 2) ont été associées à une cardiotoxicité [37]. Une alternative à un ciblage direct de CTIP2 serait de viser les facteurs qu'elle recrute. Ainsi, l'utilisation de la chaetocine, un inhibiteur de SuV39H1, est prometteuse dans le traitement de certaines hémopathies malignes [38]. Une compréhension fine des rôles de CTIP2 dans la latence virale a eu de profondes implications thérapeutiques dans le cadre des stratégies visant à réduire ou purger les réservoirs viraux. Ainsi, l'utilisation d'une combinaison d'inhibiteurs des HDAC et de SuV39H1 a donné des résultats très encourageants (discuté dans [25]). Des essais associant des activateurs de P-TEFb devront être testés dans un futur proche. Ils devraient s'avérer plus efficaces, notamment pour réactiver le provirus dormant [39]. ♦

SUMMARY

CTIP2, a multifunctional protein: cellular physiopathology and therapeutic implications

The transcription factor CTIP2 (BCL11B) is a multifunctional protein involved in numerous cell physiological processes. To date, many molecular mechanisms underlying this process have been discovered, which highlighted the importance of the epigenetic regulation of genes and the regulation of the elongation factor P-TEFb. Furthermore studies of the deregulation of CTIP2 showed the association of CTIP2 to numerous pathologies including cancer and cardiac hypertrophy. A better comprehension of the physiopathology of these diseases might lead to the design of therapeutic strategies intending to prevent CTIP2 deregulation. Moreover, CTIP2 and its associated proteins constitute potential targets in strategies aiming to reduce and/or purge HIV-1 cell reservoirs. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Avram D, Fields A, Pretty On Top K, et al. Isolation of a novel family of C(2)H(2) zinc finger proteins implicated in transcriptional repression mediated by chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor (COUP-TF) orphan nuclear receptors. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 10315-22.
2. Kominami R. Role of the transcription factor Bcl11b in development and lymphomagenesis. *Proc Jpn Acad Series B Phys Biol Sci* 2012 ; 88 : 72-87.
3. Wakabayashi Y, Watanabe H, Inoue J, et al. Bcl11b is required for differentiation and survival of alphabeta T lymphocytes. *Nat Immunol* 2003 ; 4 : 533-9.
4. Liu P, Li P, Burke S. Critical roles of Bcl11b in T-cell development and maintenance of T-cell identity. *Immunol Rev* 2010 ; 238 : 138-49.
5. Cavazzana-Calvo M, Six E, André-Schmutz I, Coulombel L. Hématopoïèse humaine : des cellules CD34 aux lymphocytes T. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 151-9.
6. Ikawa T, Hirose S, Masuda K, et al. An essential developmental checkpoint for production of the T cell lineage. *Science* 2010 ; 329 : 93-6.
7. Li L, Leid M, Rothenberg E V. An early T cell lineage commitment checkpoint dependent on the transcription factor Bcl11b. *Science* 2010 ; 329 : 89-93.
8. Li P, Burke S, Wang J, et al. Reprogramming of T cells to natural killer-like cells upon Bcl11b deletion. *Science* 2010 ; 329 : 85-9.
9. Wang FX, Xu Y, Sullivan J, et al. IL-7 is a potent and proviral strain-specific inducer of latent HIV-1 cellular reservoirs of infected individuals on virally suppressive HAART. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 128-37.
10. Cherrier T, Suzanne S, Redel L, et al. p21(WAF1) gene promoter is epigenetically silenced by CTIP2 and SUV39H1. *Oncogene* 2009 ; 28 : 3380-9.
11. Grabarczyk P, Przybylski GK, Depke M, et al. Inhibition of BCL11B expression leads to apoptosis of malignant but not normal mature T cells. *Oncogene* 2007 ; 26 : 3797-810.
12. Arlotta P, Polynaux BJ, Jabaoudon D, et al. Ctip2 controls the differentiation of medium spiny neurons and the establishment of the cellular architecture of the striatum. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 622-32.
13. Topark-Ngarm A, Golonzka O, Peterson VJ, et al. CTIP2 associates with the NuRD complex on the promoter of p57KIP2, a newly identified CTIP2 target gene. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 32272-83.
14. Avram D, Fields A, Senawong T, et al. COUP-TF (chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor)-interacting protein 1 (CTIP1) is a sequence-specific DNA binding protein. *Biochem J* 2002 ; 368 : 555-63.
15. Cismasiu VB, Adamo K, Gecewicz J, et al. BCL11B functionally associates with the NuRD complex in T lymphocytes to repress targeted promoter. *Oncogene* 2005 ; 24 : 6753-64.
16. Le Douce V, Colin L, Redel L, et al. LSD1 cooperates with CTIP2 to promote HIV-1 transcriptional silencing. *Nucleic Acids Res* 2011 ; 40 : 1904-15.
17. Marban C, Suzanne S, Dequiedt F, et al. Recruitment of chromatin-modifying enzymes by CTIP2 promotes HIV-1 transcriptional silencing. *EMBO J* 2007 ; 26 : 412-23.
18. Schwartz C, Douce V Le, Cherrier T, et al. Un virus tapi dans l'ombre : les bases moléculaires de la latence du VIH-1. Partie I : la physiologie de la latence du VIH-1. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 159-63.
19. Cismasiu VB, Ghanta S, Duque J, et al. BCL11B participates in the activation of IL2 gene expression in CD4+ T lymphocytes. *Blood* 2006 ; 108 : 2695-702.
20. Zhang L, Vogel WK, Liu X, et al. Coordinated regulation of transcription factor Bcl11b activity in thymocytes by the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways and protein sumoylation. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 26971-88.
21. Muniz L, Kiss T, Egloff S. Perturbations de la transcription liées à une dérégulation de P-TEFb : cancer, Sida et hypertrophie cardiaque. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 200-5.
22. Cherrier T, Douce V Le, Eilebrecht S, et al. CTIP2 is a negative regulator of P-TEFb. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 12655-60.
23. Cherrier T, Douce V Le, Redel L, et al. Un virus tapi dans l'ombre : les bases moléculaires de la latence du VIH-1. Partie II : la réactivation de la latence du VIH-1 et ses implications thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 291-5.
24. Desplats P, Dumaop W, Smith D, et al. Molecular and pathologic insights from latent HIV-1. *Neurology* 2013 ; 80 : 1415-23.
25. Van Lint C, Bouchat S, Marcello A. HIV-1 transcription and latency: an update. *Retrovirology* 2013 ; 10 : 67.
26. Vanvalkenburgh J, Albu DI, Bapanpally C, et al. Critical role of Bcl11b in suppressor function of T regulatory cells and prevention of inflammatory bowel disease. *J Exp Med* 2011 ; 208 : 2069-81.
27. Cismasiu VB, Duque J, Paskaleva E, et al. BCL11B enhances TCR/CD28-triggered NF-kappaB activation through up-regulation of Cot kinase gene expression in T-lymphocytes. *Biochem J* 2009 ; 417 : 457-66.
28. Wang Z, Zhang LJ, Guha G, et al. Selective ablation of Ctip2/Bcl11b in epidermal keratinocytes triggers atopic dermatitis-like skin inflammatory responses in adult mice. *PLoS One* 2012 ; 7 : e51262.
29. Huang X, Du X, Li Y. The role of BCL11B in hematological malignancy. *Exp Hematol Oncol* 2012 ; 1 : 22.
30. Wiles ET, Lui-Sargent B, Bell R, et al. BCL11B is up-regulated by EWS/FLI and contributes to the transformed phenotype in Ewing sarcoma. *PLoS One* 2013 ; 8 : e59369.
31. Qian X, Hulit J, Suyama K, et al. p21CIP1 mediates reciprocal switching between proliferation and invasion during metastasis. *Oncogene* 2013 ; 32 : 2292-303.
32. Laurent S, Alivon M, Beaussier H, et al. Aortic stiffness as a tissue biomarker for predicting future cardiovascular events in asymptomatic hypertensive subjects. *Ann Med* 2012 ; 44 (suppl 1) : S93-7.
33. Mitchell GF, Verwoert GC, Tarasov KV, et al. Common genetic variation in the 3'-BCL11B gene desert is associated with carotid-femoral pulse wave velocity and excess cardiovascular disease risk: the AortaGen Consortium. *Circ Cardiovasc Genet* 2012 ; 5 : 81-90.
34. Pereira FA, Qiu Y, Zhou G, et al. The orphan nuclear receptor COUP-TFII is required for angiogenesis and heart development. *Genes Dev* 1999 ; 13 : 1037-49.
35. Le Douce V, Cherrier T, Riclet R, et al. The many lives of CTIP2: from AIDS to cancer and cardiac hypertrophy. *J Cell Physiol* 2014 ; 229 : 533-7.
36. Huang X, Chen S, Shen Q, et al. Down regulation of BCL11B expression inhibits proliferation and induces apoptosis in malignant T cells by BCL11B-935-siRNA. *Hematology* 2011 ; 16 : 236-42.
37. Svoboda M, Poprach A, Dobes S, et al. Cardiac toxicity of targeted therapies used in the treatment for solid tumours: a review. *Cardiovasc Toxicol* 2012 ; 12 : 191-207.
38. Chaib H, Nebbioso A, Prebet T, et al. Anti-leukemia activity of chaetocin via death receptor-dependent apoptosis and dual modulation of the histone methyl-transferase SUV39H1. *Leukemia* 2012 ; 26 : 662-74.
39. Le Douce V, Janossy A, Hallay H, et al. Achieving a cure for HIV infection: do we have reasons to be optimistic? *J Antimicrob Chemother* 2012 ; 67 : 1063-74.

TIRÉS À PART

C. Schwartz



Tarifs d'abonnement m/s - 2014

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 813 dans ce numéro de m/s

